

Identificación del proyecto

Título del proyecto

Estudio preclínico con nuevas chaperonas farmacológicas aplicables al tratamiento de pacientes con mutaciones de riesgo para la afectación neurológica de la enfermedad de Gaucher

Expediente

PI12/01219

Investigador Principal

Giraldo Castellano, Pilar

Descripción del proyecto

Las limitaciones del tratamiento enzimático sustitutivo para la enfermedad de Gaucher (EG) y su coste elevado son razones para investigar nuevas moléculas que mejoren los resultados. Hipótesis: Tres iminoazúcares sp2 derivados de Lidonojirimicina (5-amino-5-desoxi-1, 5-imino-L-idosa) con estructura bicíclica actúan como inhibidores específicos de α -glucocerebrosidasa y son capaces de activar diferentes mutantes de la enzima, incluyendo mutaciones fuera del dominio catalítico, actuando como chaperonas. La estabilización del plegamiento enzima-chaperona evade la degradación en retículo endoplasmático (RE) y aumenta el tráfico de la proteína endógena al lisosoma. El Ca²⁺ regula el plegamiento de las enzimas lisosomales, aumentando su actividad. Objetivo general: Evaluar mediante estudio preclínico, la eficacia y toxicidad de MFP13, DW43, DW45 como chaperonas farmacológicas de las enzimas mutadas en EG. Objetivos específicos: 1. Obtener cultivos primarios de fibroblastos humanos portadores de mutaciones específicas de EG determinando actividad α -glucocerebrosidasa e IC50 tras la adición de los compuestos. 2.-Evaluar la estabilidad de las proteínas mutadas, maduración y transporte al lisosoma. 3. Analizar la influencia de la homeostasis del calcio sobre la actividad de las moléculas, utilizando antagonistas de canales de calcio y potasio. 4. Evaluar la actividad de los compuestos en modelos neuronales humanos a partir de fibroblastos transformados a células iPSC. 5. Explorar utilización de nanopartículas polímericas PLGA como portadoras de chaperonas y un transportador ICAM-1 para controlar la difusión, aumentar biodisponibilidad, reducir efectos secundarios gastrointestinales y facilitar la penetración al SNC. 6. Realizar prueba de concepto en modelo humanizado de ratón que expresa GbaKO humano

Financiación



Financiador

Instituto De Salud Carlos III

Concedido global

122.815 €

Este proyecto está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). "Una manera de hacer Europa"